



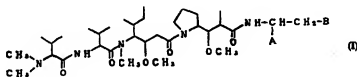
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 6 C07K 5/027, A61K 38/05</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 95/09864 (43) 国際公開日 1995年4月13日 (13.04.95)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01560 (22) 国際出願日 1994年9月22日 (22.09.94) (30) 優先権データ 特願平5/269642 1993年10月1日 (01.10.93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝國薬製薬株式会社 (TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD.) (JP/JP) 〒107 東京都港区赤坂二丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 桐原 俊一 (SAKAKIBARA, Kyoichi) (JP/JP) 〒152 東京都目黒区八雲4-3-14 Tokyo, (JP) 梅澤 昌昭 (OONDO, Masaaki) (JP/JP) 〒245 神奈川県横浜市中区緑園4-3-1 サンステージ緑園都市東の町5-310 Kanagawa, (JP) 宮崎 玄一 (MIYAZAKI, Koichi) (JP/JP) 〒243-04 神奈川県横浜北名市緑分北1-2-6-406 Kanagawa, (JP) 伊藤 毅 (ITO, Takeshi) (JP/JP) 〒211 神奈川県川崎市中原区上小田中1198-23 Kanagawa, (JP) 杉村 明広 (SUOIMURA, Akihiro) (JP/JP) 〒211 神奈川県川崎市中原区下小田中1-22-12 Kanagawa, (JP) 小林 基博 (KOBAYASHI, Motohiro) (JP/JP) 〒213 神奈川県川崎市高津区新井4-17-14 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 小田島 平吉, 外 (ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 派生公開書類 国際調査報告書</p>

(54) Title : NOVEL PEPTIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 新規ペプチド誘導体

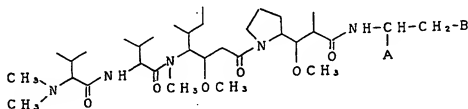


(57) Abstract

A peptide derivative represented by general formula (I) or a salt thereof, having an antitumor activity more potent than that of Dolastatin 10 and being useful as anticancer and antitumor drugs, wherein A and B represent the groups of either combination (a) or combination (b): (a) A represents hydrogen; and B represents phenyl or heteroaryl substituted by halogen, hydroxy, lower alkyl or lower alkoxy; and (b) A represents -CONH-R¹, -CSNH-R¹, hydroxymethyl, lower alkoxy carbonyl or carboxy (wherein R¹ represents lower alkyl or heteroaryl); and B represents phenyl which may be substituted by halogen, hydroxy, lower alkyl or lower alkoxy.

(57) 要約

式



式中、A及びBは次の(a)又は(b)のいずれかを表わす、

(a) Aは水素原子を表わし、Bはハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたフェニル基又はヘテロアリール基を表わす、

(b) Aは $-\text{CONH}-\text{R}^1$ 、 $-\text{CSNH}-\text{R}^1$ 、ヒドロキシメチル基、低級アルコキシカルボニル基又はカルボキシ基を表わし、ここで R^1 は低級アルキル基又はヘテロアリール基を表わし、Bはハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表わす、

で示されるペプチド誘導体又はその塩は、ドラスタチン10よりも強い抗腫瘍作用を有しており、抗癌、抗腫瘍剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出版をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BJ	ベナン	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SR	スリナム
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TD	チャド
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CH	スイス	IT	イタリア	MY	マレーシア	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボワール	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CZ	チェコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
		KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

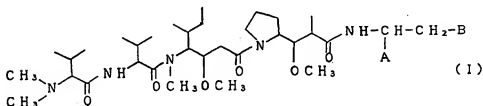
明細書

新規なペプチド誘導体

技術分野

本発明は抗腫瘍作用を有する新規なペプチド誘導体に関し、さらに詳

しくは式



式中、A及びBは次の(a)又は(b)のいずれかを表わす、

(a) Aは水素原子を表わし、Bはハロゲン原子、ヒドロキシ基、
低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたフェ
ニル基又はヘテロアリール基を表わす、

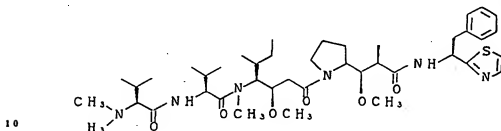
(b) Aは $-\text{CONH}-\text{R}^1$ 、 $-\text{CSNH}-\text{R}^1$ 、ヒドロキシメチル基、低級アルコキシカルボニル基又はカルボキシ基を表わし、ここで R^1 は低級アルキル基又はヘテロアリール基を表わし、Bはハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表わす。

で示されるペプチド誘導体又はその塩に関する。

背景技術

海の軟体動物であるアメフラシ類縁のタツナミガイ (*Dolabella auricularia*) から細胞生長抑制作用及び／又は抗生物作用を有するペプチドの単離は今までにいくつかなされており、それらのペプチドはドラ

スタチン1〜15と称されている。このうち、ドラスタチン10は、1987年ベチット等によりインド洋産のタツナミガイから抽出された下記構造式をもつペンタペプチドで、既知の化合物の中で最強の細胞生長抑制作用を有する化合物として知られている（ベチット等，ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー，109巻，6883頁，1987年及びアメリカ特許第4816444号明細書参照）。



【ドラスタチン10】

また、近年になって、ドラスタチン10の全合成についても報告されている（アメリカ特許第4978744号明細書参照）。

15 一方、本発明者らは先に、ある種のドラスタチン10誘導体について開示した（WO93/03054号パンフレット参照）。

本発明者らは、ドラスタチン10のC末端のドラフェニン[α -(チアゾリル)フェネチルアミノ基のこと]を他の置換基に変えたある種のドラスタチン10誘導体が、ドラスタチン10に比べてはるかに強い抗腫瘍作用を有することを見いだした。

発明の開示

本明細書において「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

前記式(I)において、「低級アルキル基」としては、例えばメチル、

エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ヘキシル基等が挙げられ、「低級アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ基等を挙げることができる。また、「ハロゲン原子」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が含まれる。

「ヘテロアリアル基」は、O、S及びNから選ばれるヘテロ原子を含む芳香族複素環式基を意味し、好ましくは1~4個のヘテロ原子を含む5~6員の複素環式基、例えばチエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジリル、ピリミジニル、トリアジニル基等を挙げることができる。

記号Bで表される「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたフェニル基」には、1個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基が置換しているフェニル基が含まれ、例えば2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-フルオロフェニル、3-ヨードフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-メチルフェニル、4-エチルフェニル、2-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル基等を挙げることができる。また、「ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基」には、上記の置換フェニル基以外に、未置換のフェニル基が含まれる。

本発明において好ましい一群の化合物は、Aが水素原子を表わし、Bがハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたフェニル基又はヘテロアリアル基を表わす場合の前記

式(Ⅰ)の化合物、特にBがハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたフェニル基；チエニル基；又はピリジル基を表わす場合の式(Ⅰ)の化合物である。

また好ましい別の一群の化合物は、Aが $-\text{CONH}-\text{R}^1$ 、 $-\text{CSN}$
5 $\text{H}-\text{R}^1$ 、ヒドロキシメチル基、低級アルコキシカルボニル基又はカルボキシ基を表わし、ここで R^1 は低級アルキル基又はヘテロアリール基を表わし、Bがハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表わす場合の前記式(Ⅰ)の化合物、特にAが $-\text{CONH}-\text{R}^1$ 、 $-\text{CSNH}-\text{R}^1$ 、ヒ
10 ドロキシメチル基、低級アルコキシカルボニル基又はカルボキシ基を表わし、ここで R^1 は低級アルキル基、チアゾリル基又はチアジアゾリル基を表わし、Bが未置換のフェニル基を表わす場合の式(Ⅰ)の化合物である。

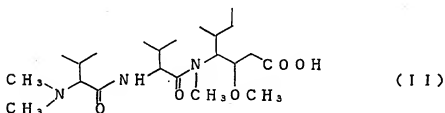
なお、本発明の前記式(Ⅰ)の化合物において、イソプロピル基、s
15 e c-ブチル基、メトキシ基及びメチル基が結合している炭素原子は不整炭素原子であるので、それらは任意のR-又はS-の立体配置を有することができる。それらは全て本発明の範囲に包含されるが、薬理活性の点からみると、ドラスタチン10と同じ立体配置を有する化合物が好ましい。

20 前記式(Ⅰ)のペプチド化合物は、また、塩として存在することができ、そのような塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩等を挙げることができる。

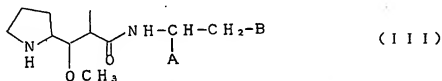
本発明によれば、前記式(Ⅰ)のペプチド化合物は、例えばペプチド化学の分野で既知の液相合成法(イー・シュレーダー及びケイ・リュブ

ケ著「ザ・ペプタイズ」第1巻、76～136頁、1965年アカデミック・プレス発行参照）に従って各アミノ酸又はペプチドフラグメントを縮合させることにより製造することができる。

例えば、縮合時においてラセミ化を避けるためには、下記式（I I）



10 のトリペプチドフラグメントと、下記式（I I I）

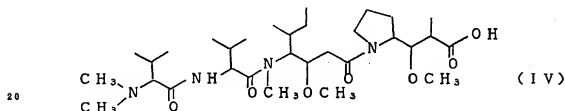


式中、A及びBは前記の意味を有する、

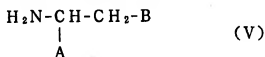
15 のフラグメントとを縮合させることにより合成するのが好適である。

また、数多くの本発明の化合物を効率よく合成するには、下記式

(I V)



のテトラペプチドフラグメントと、下記式（V）



式中、A及びBは前記の意味を有する、

のフラグメントとを縮合させることにより行うのが好ましい。

縮合反応は、一般に、不活性溶媒、例えばクロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン（THF）、ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトニトリル等の中で、必要に応じて有機塩基、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）等の存在下に、縮合剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、シアノりん酸ジエチル（DEPC）、いわゆるBOP試薬等で処理することにより行うことができる。

反応温度は、通常-10℃乃至室温、好ましくは0℃前後であり、式（I I）の化合物に対する式（I I I）の化合物、有機塩基及び縮合剤の各々の使用割合は、厳密に制限されるものではないが、一般には、式（I I）の化合物1モル当り、式（I I I）の化合物は少なくとも1モル、好ましくは1.0～1.1モル程度、有機塩基は2モル程度、そして縮合剤は等モル程度用いるのが有利である。

なお、Aがカルボキシ基を表わす場合の式（I）の化合物は、Aが低級アルコキシカルボニル基を表わす場合の式（I）の化合物をアルカリで加水分解することにより製造することもできる。

かくして得られる式（I）のペプチド化合物の反応混合物からの単離、精製は、それ自体既知の方法、例えば再結晶、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルろ過、高速液体クロマトグラフィー等により行うことができる。

なお、前記反応において出発原料として使用される前記式（I I I）

及び(IV)の化合物は従来の文献に未載の新規な化合物であるが、その構成成分である各アミノ酸を液相合成法で縮合することにより容易に製造することができる。

本発明の式(I)のペプチド化合物は、ドラスタチン10よりも強い抗腫瘍作用を有しており、また、治療比も大きく、急性骨髄白血病、急性リンパ球白血病、慢性黒色腫、肺の腺癌、神経芽腫、肺の小細胞癌、胸部癌、結腸癌、卵巣癌、膀胱癌などの治療に有用である。

本発明の式(I)の化合物の抗腫瘍作用は以下の如くして測定することができる。

10 (1) 抗腫瘍作用の測定

7週齢のCDF1マウスの腹腔内に、マウス白血病P388細胞を0.1ml(10⁶cells/マウス)ずつ移植した。移植第一日目(移植翌日)及び第五日目に薬物を腹腔内に投与し、マウスの生死を60日間観察した結果から下記式により延命率(ILS, %)を算出した。なお、下記
15 式中、Tは薬物投与群のメディアン生存日数、Cはコントロール群のメディアン生存日数を意味する。

$$\text{延命率} = \frac{T - C}{C} \times 100$$

その結果を下記表に示す。なお、抗腫瘍作用は、ドラスタチン10の
20 延命率を100とした場合の相対比で表わす。

表

	化合物の実施例 No.	抗腫瘍作用
	8	190
	12	190
5	14	190
	ドラスタチン10	100

本発明の化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、固体
 形態（例えば錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒
 10 剤、丸剤、トローチ錠など）、半固体形態（例えば坐剤、軟膏など）又
 は液体形態（注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど）の
 いずれかの製剤形態に調製して用いることができる。しかし、上記製
 剤に使用し得る無毒性の添加剤としては、例えばでん粉、ゼラチン、ブ
 ドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステア
 15 リン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース
 又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ
 安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコ
 ール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫
 酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤は
 20 また、治療的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

該薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なる
 が、一般に固体及び半固体形態の場合には0.1～50重量%の濃度で、
 そして液体形態の場合には0.05～10重量%の濃度で含有している
 ことが望ましい。

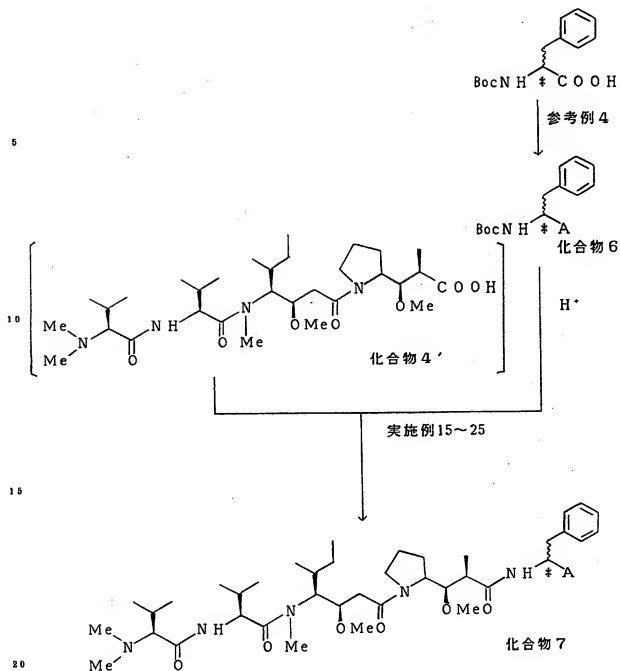
本発明の化合物の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医者診断等により広範に変えることができるが、一般に1日当たり0.01~50mg/kg程度とすることができる。しかし、上記の如く患者の症状の軽重、医者診断に応じて上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

実施例

以下、参考例及び実施例により本発明をさらに説明する。

なお、参考例及び実施例において用いる化合物番号に対応する化合物の構造については、以下のフローシート1及び2を参照されたい。ここで、Bu'はtert-ブチル基、Bocはtert-ブトキシカルボニル基、Bzlはベンジル基、Meはメチル基、Bはハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたフェニル基又はヘテロアリール基、Aは-CONH-R¹、-CSNH-R¹、ヒドロキシメチル基、低級アルコキシカルボニル基又はカルボキシ基をそれぞれ表わし、ここでR¹は低級アルキル基又はヘテロアリール基を表わす。

フローシート 2



参考例 1

化合物 2 の製造

無水テトラヒドロフラン 40 ml に 23.8% リチウムジイソプロピル
ルアミド (LDA) のテトラヒドロフラン-*n*-ヘキサン (1:1) 溶
液 30 ml (66.4 ミリモル) を窒素雰囲気下 -20° で攪拌しながら
徐々に注入したのち -78° に冷やし、プロピオン酸ベンジル 9.8
4 g (60 ミリモル) を 30 分かけて滴下する。5 分後同温度で Boc-
プロリナール 7.96 g (40 ミリモル) のテトラヒドロフラン 40
ml 溶液を 1 時間で滴下する。更に同温度で 15 分攪拌したのち氷冷 1
N-塩酸 150 ml を加え、室温まで昇温する。酢酸エチルで抽出し、
酢酸エチル層を水洗乾燥後溶媒を減圧で留去し、残る油状物を酢酸エチ
ル-*n*-ヘキサン (1:5) を溶出液とするシリカゲルのフラッシュク
ロマトグラフィーで精製し、目的化合物 2 を無色油状物として得る。
3.86 g (26.6%)。

[α] $D_{20}^{25} -28.4^{\circ}$ ($c=0.82$, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 1.30 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.6~
2.1 (m), 2.61 (1H, quintet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.0~
3.6 (m), 3.7~4.1 (m), 5.13 (2H, s), 7.34 (5
H, s)

参考例 2

化合物 3 の製造

参考例 1 で得られた化合物 2 730 mg (2.01 ミリモル) をジ
メチルホルムアミド 10 ml に溶かし、0° で攪拌しつつヨードメチル
0.7 ml (11.22 ミリモル) を注入し、ついで水素化ナトリウム

(60% in mineral oil) 0.16 g (4.00ミリモル)を投入する。0°で1時間攪拌をつづけたのち氷水を加え、酢酸エチルーベンゼン(4:1)で抽出する。有機層を5%硫酸水素カリ、飽和重曹水、食塩を飽和した5%ハイポ、飽和食塩水の順で洗浄し乾燥する。粗生成物を酢酸エチルーn-ヘキサン(1:10)を溶出液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、目的化合物3を無色油状物として得た。530 mg (72.5%)。

$[\alpha]_D^{25} -25.7^\circ$ (c=0.389, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 1.26 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.65~2.1 (m), 2.56 (1H, quintet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.0~4.0 (m), 3.38 (3H, s), 5.14 (2H, s), 7.34 (5H, s)

参考例3

化合物4の製造

(a) 既知物である化合物1 97.1 mg (0.2ミリモル)に氷冷下濃塩酸1 mlを加え、0°で1時間攪拌したのち減圧乾固する。残渣をジメチルホルムアミド2 mlに溶かし、0°でトリエチルアミン0.15 mlを滴下し、再び減圧乾固して乾燥する。

(b) 一方、参考例2で得た化合物3 76 mg (0.2ミリモル)を酢酸エチル0.5 mlに溶かし氷冷下2N-塩化水素/酢酸エチル2.0 mlを加え室温に戻したのち1.5時間攪拌し、減圧乾固したのち乾燥する。

(a) 及び (b) で得られた生成物を合わせてジメチルホルムアミド0.8 mlに溶かし、DEPC 34.3 mg (1.1当量)を加えたの

ち氷冷し、トリエチルアミン 5.6 ml (2 当量) を加え、氷冷下 1 時間、
ついで室温で 1 晩搅拌をつづける。溶媒を減圧で留去し、残渣をジクロ
ロメタンに溶かし、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い乾燥する。粗生成物
をジクロロメタン-メタノール (20 : 1) を溶出液とするシリカゲル
5 のフラッシュクロマトグラフィー、ついで n-ヘキサン-ジクロロメ
タン-メタノール (2 : 7.5 : 2.5) を溶出液とするセファデックス
LH-20 クロマトグラフィーで精製し、目的の化合物 4 を無定型固体
として得た。1.17 mg (85.0%)。

[α] D -44.0° (c=0.80, MeOH)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 0.7~1.5 (m)、1.27 (3H, d, J=7.0Hz)、1.5~2.
25 (m)、2.25~2.9 (m)、3.01 (3H, s)、3.29 (3
H, s)、3.35 (3H, s)、3.8~4.3 (m)、4.5~5.0
(m)、5.13 (2H, s)、7.34 (5H, s)

参考例 4-A

15 化合物 6-A (化合物 6 において A=CONH-Et, *=S) の製造

Boc-フェニルアラニン 1.33 g (5 ミリモル) をテトラヒドロフラン
20 ml に溶かし、-15° で搅拌しつつ N-メチルモルホリン 0.
56 ml (5 ミリモル)、ついでイソブチルクロロホルメート 0.67
ml (5 ミリモル) を加える。-15° で 5 分間搅拌したのち 70% エ
チルアミン水溶液 0.64 g (2 当量) を加え、-15° で 15 分、つ
いで室温で 1.5 時間搅拌をつづける。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢
酸エチルに溶かし、氷冷 2N-塩酸と飽和重曹水で洗ったのち乾燥し溶
媒を留去し、残渣を酢酸エチル-エーテル-n-ヘキサンから結晶化さ
せ目的の化合物 6-A を針状晶として得る。1.12 g (76.7%)。

融点 123~4°。


¹H-NMR (CDCl₃, δ) 0.99 (3H, t, J=7.3Hz)、1.41 (9H, s)、2.9~
3.2 (m)、3.22 (2H, q, J=7.3Hz)、4.25 (1H,
dd, J=14.3Hz, J=7.5Hz)、5.04 (1H, br. d)、
5.61 (1H, br. s)、7.25 (5H, s)

参考例 4-B

化合物 6-B (化合物 6 において A=CONH-Et, *=R) の製造

参考例 4-A と全く同様にして Boc-D-フェニルアラニンから目的化合物 6-B を得る。

参考例 4-C

化合物 6-C (化合物 6 において A=CONH-, *=S) の製造


Boc-フェニルアラニン 133mg (0.5ミリモル) と 2-アミノチ
アゾール 50mg (0.5ミリモル) をジメチルホルムアミド 1ml に
溶かし、0° で攪拌しつつ DEPC 86mg (1当量) とトリエチルア
ミン 70μl (1当量) を加える。0° で 3 時間、ついで室温で一晩攪
拌をつづけたのち減圧乾固し、残渣をジクロロメタンに溶かして 10%
クエン酸、飽和重曹水で洗って乾燥する。粗生成物を酢酸エチル-*n*-
ヘキサン (3:4) を展開溶媒とする preparative TLC で精製し、目
的の化合物 6-C を砂状晶として得る。128mg (73.6%)。融
点 158~160°。

[α]_D²⁰ -11.0° (c=0.2, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 1.41 (9H, s)、3.0~3.3 (2H, m)、4.5~4.8

(1H, m)、5.0~5.2 (1H, br. d)、7.23 (5H, m)、
7.26 (2H, dd, J=41.3Hz, J=3.7Hz)

参考例 4-D

5 化合物 6-D (化合物 6 において A=CONH-, * = S) の製造

参考例 4-C と同様にして Boc-フェニルアラニンと 2-アミノ-1,
3, 4-チアジアゾールとから目的化合物 6-D を得る。

$[\alpha]_D^{25} +34.1^\circ$ (c=0.960, MeOH)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ) 1.28 (9H, s)、3.0~3.3 (2H, m)、4.6~4.9 (1
H, m)、6.27 (1H, d, J=7.3Hz)、7.26 (5H, s)、
8.84 (1H, s)、13.5 (1H, br. s)


参考例 4-E

化合物 6-E (化合物 6 において A=CSNH-Et, * = S) の製造

15 参考例 4-A で得た化合物 6-A 0.217g (0.745ミリモ
ル) と Lawesson 試薬 151mg (0.5当量) とをベンゼン 5ml に溶
かし、45分間加熱還流する。反応液を減圧乾固し、残渣をジクロロメ
タン-メタノール (40:1) を展開溶媒とする preparative TLC で
精製して、目的のチオアミド (化合物 6-E) を黄色のワックス状固体
20 として得る。0.230g (定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ) 1.01 (3H, t, J=7.3Hz)、1.41 (9H, s)、3.0~
3.2 (2H, m)、3.3~3.7 (2H, m)、4.48 (1H, dd,
J=14.5Hz, J=7.9Hz)、5.25~5.55 (1H, br. d)、
7.24 (5H, s)

実施例 1

化合物 5-A (化合物 5 において B = ) の製造

- (a) 参考例 3 で得た化合物 4 400 mg (0.58 ミリモル) を t-ブタノール-水 (9:1) 6 ml に溶かし、5%パラジウム炭素 80 mg を加えて水素気流下 5 時間搅拌する。触媒を濾別、洗浄し、濾洗液を減圧で留去し、乾燥すると化合物 4' のカルボン酸が無色ガラス状固体として得られる。337 mg (定量的)。
- (b) (a) で得られたカルボン酸 35 mg (60 マイクロモル) と p-クロロフェネチルアミン 14 mg (1.5 当量) とをジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶かし、氷冷搅拌下 DEPC 12.4 mg (1.2 当量) とトリエチルアミン 16 μ l (1.88 当量) とを加え、少なくとも 3 時間 0° で、その後氷のとけるにまかせ一夜搅拌をつづける。反応液を減圧濃縮したのち残渣をジクロルメタンに溶かし、飽和重曹水と飽和食塩水とで洗い、乾燥する。粗生成物をジクロルメタン-メタノール (10:1) を展開溶媒とする preparative TLC、ついで n-ヘキサン-ジクロルメタン-メタノール (2:7.5:2.5) を溶出液とするセファデックス LH-20 クロマトグラフィーで精製し、目的の化合物 5-A を無定型粉末として得た。35.2 mg (79.6%)。

$[\alpha]_D^{25} -32.9^\circ$ (c=0.292, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 0.7~1.1 (m)、1.22 (3H, d, J=7.0Hz)、2.26 (6H, s)、3.03 (3H, s)、3.31 (3H, s)、3.36 (3H, s)、3.7~4.2 (m)、4.79 (1H, dd, J=9.2Hz,

6.6Hz)、6.86 (1h, br. d)、7.1~7.3 (4H, m)

実施例 2 ~ 15

実施例 1 と同様にして化合物 4' と対応するフェネチルアミン誘導体とを反応せしめて以下の化合物を得た。

5

10





15

20

10

15

20





実施例	化合物	B	$[\alpha]_D^{25}$ (MeOH)	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$
2	5 - B		-39.3° ($C=0.293$) (28°)	0.7~1.1 (m), 1.21 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.5~2.2 (m), 2.2~2.55 (m), 3.02 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.7~4.25 (m), 4.76 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, $J=6.7\text{Hz}$), 6.9~7.3 (4H, m)
3	5 - C		-31.3° ($C=0.364$) (27°)	0.65~1.3 (m), 1.21 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.5~2.3 (m), 2.52 (6H, s), 3.05 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.7~4.2 (m), 4.5~4.8 (m), 6.89 (4H, dd, $J=24.4\text{Hz}$, $J=8.6\text{Hz}$)
4	5 - D		-23.7° ($C=0.351$) (27°)	0.7~1.15 (m), 1.21 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.90 (6H, s), 3.01 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.5~4.85 (m), 6.97 (4H, dd, $J=27.9\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$)
5	5 - E		-38.0° ($C=0.277$) (28°)	0.65~1.2 (m), 1.22 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.5~2.3 (m), 2.55 (6H, br. s), 3.02 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.7~4.25 (m), 4.75 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$), 6.7~7.3 (4H, m)





5

10

15

20

実施例	化合物	B	$[\alpha]_D^{25}$ (MeOH)	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃ , δ)
6	5 - F		-31.2° (C=0.284) (28°)	0.7~1.2 (m), 1.22 (3H, d, J=7.1Hz), 1.5~2.3 (m), 2.5~2.9 (m), 3.02 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.7~4.25 (m), 4.5~4.9 (m), 7.18 (4H, s)
7	5 - G		-30.3° (C=0.307) (25°)	0.7~1.1 (m), 1.19 (3H, d, J=7.3Hz), 1.5~2.2 (m), 2.39 (3H, s), 2.55~2.9 (m), 3.08 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.6~4.25 (m), 4.6~5.05 (m), 5.9~6.2 (m), 6.55~7.2 (5H, m)
8	5 - H		-44.6° (C=0.435) (23°)	0.65~1.2 (m), 1.21 (3H, d, J=7.0Hz), 1.5~2.3 (m), 2.5 (6H, br. s), 3.01 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.0~4.3 (m), 4.76 (1H, dd, J=8.8Hz, J=6.4Hz), 6.9~7.3 (4H, m)
9	5 - I		-44.5° (C=0.339) (22°)	0.7~1.2 (m), 1.22 (3H, d, J=6.8Hz), 1.5~2.2 (m), 2.3~2.7 (m), 3.01 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.75~3.95 (m), 4.0~4.25 (m), 4.77 (1H, dd, J=8.8Hz, J=6.6Hz), 7.0~7.4 (4H, m)



実施例	化合物	B	$[\alpha]_D^{20}$ (MeOH)	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$
10	5 - J		-35.2° ($C=0.328$) (28°)	0.7~1.2 (m), 1.23 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.4~2.25 (m), 2.63 (6H, br. s), 3.01 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.75~3.95 (m), 3.95~4.3 (m), 4.5~4.9 (m), 7.0~7.4 (4H, m)
11	5 - K		-33.7° ($C=0.348$) (26°)	0.65~1.1 (m), 1.23 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.5~2.2 (m), 2.34 (3H, s), 2.92 (6H, s), 3.00 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.95~4.3 (m), 4.5~4.85 (m), 7.13 (4H, s)
12	5 - L		-35.0° ($C=0.345$) (25°)	0.7~1.2 (m), 1.24 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.5~2.3 (m), 2.47 (6H, br. s), 3.06 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.9~4.3 (m), 4.77 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J=6.7\text{Hz}$), 6.55~7.2 (4H, m)
13	5 - M		-37.5° ($C=0.311$) (28°)	0.65~1.1 (m), 1.20 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.5~2.25 (m), 2.48 (6H, br. s), 3.01 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.95~4.25 (m), 4.75 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, $J=6.6\text{Hz}$), 6.7~7.3 (4H, m)

5


10

15

20

実施例	化合物	B	$[\alpha]_D$ (MeOH)	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$
14	5-N		n.d.	0.6~1.15 (m), 1.24 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.5~2.2 (m), 2.30 (6H, s), 3.02 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.0~4.3 (m), 4.79 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, $J=6.7\text{Hz}$), 6.7~7.2 (3H, m)
15	5-O		-41.2° ($C=1.68$) (25°)	0.7~1.1 (m), 1.21 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.5~2.3 (m), 2.54 (6H, br. s), 3.01 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.5~3.95 (m), 4.0~4.3 (m), 4.75 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$), 7.0~7.75 (4H, m)

実施例 16

化合物 7-A (化合物 7 において A = , * = S) の製造

参考例 4-C で得た化合物 6-C 70 mg (0.2 ミリモル) を 0°
で 50% トリフルオロ酢酸-ジクロルメタン 1 ml に溶かし、室温に戻
したのち 3 時間攪拌し、ついで減圧乾固する。残渣をエーテルでよく洗っ
たのち減圧乾燥する。

上記の化合物と、実施例 1 の (a) で得られる化合物 4' 88 mg
(0.15 ミリモル) とをジメチルホルムアミド 1.5 ml に溶かし、
氷冷攪拌しつつ DEPC 30 mg (0.184 ミリモル) とトリエチル
アミン 41 mg (0.406 ミリモル) とを加える。0° で 3 時間、つ
いで室温で一夜攪拌をつづけたのち反応液を減圧乾固し、残渣をジクロ
ルメタンに溶かし、飽和重曹水および飽和食塩水で洗ったのち乾燥する。
粗生成物をジクロルメタン-メタノール (10:1) を展開溶媒とする
preparative TLC で精製し、目的の化合物 7-A を白色粉末として得
る。86.5 mg (69.6%)。

$[\alpha]_D^{25} -26.1^\circ$ (c=0.3185, MeOH)

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 0.7~1.3 (m), 1.11 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.98
(3H, s), 2.99 (3H, s), 3.34 (6H, s), 3.5~
4.2 (m), 4.5~5.1 (m), 7.23 (5H, s), 7.41
(2H, dd, J=56.5 Hz, J=4.0 Hz)

実施例 17~24

実施例 16 に従って、参考例 4-A、4-B、4-D、4-E で得た

化合物 6-A、6-B、6-D、6-E をそれぞれ脱保護し、ついで化合物 4' と反応してそれぞれ目的化合物 7-B、7-C、7-D、7-E を得た。同様にして L-又は D-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩あるいはフェニルアラニンエチルエステルあるいはフェニルアラニ
5 ノールと化合物 4' との反応で対応する化合物 7-F、7-G、7-H、7-I を得た。それらの結果は次の表に示した。

10

15


20

5

10

15

20

実施例	化合物	A	*	$[\alpha]_D$ (MeOH)	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃ , δ)
17	7-B	-CONH-Et	S	-51.2° (C=0.3475) (27°)	0.6~1.2 (m), 1.5~2.0 (m), 2.42 (6H, s), 3.02 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.6~4.2 (m), 4.5~4.9 (m), 7.25 (5H, s)
18	7-C	-CONH-Et	R	-50.8° (C=0.323) (27°)	0.6~1.1 (m), 1.1~1.4 (m), 1.5~2.5 (m), 2.96 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.6~4.2 (m), 4.5~4.9 (m), 7.23 (5H, s)
19	7-D	-CONH- 	S	-30.6° (C=0.310) (23°)	0.7~1.2 (m), 1.5~2.2 (m), 2.36 (6H, br. s), 3.10 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.5~5.1 (m), 5.90 (1H, br. d), 7.25 (5H, s), 8.62 (1H, s)
20	7-E	-CSNH-Et	S	-47.8° (C=0.347) (22°)	0.6~1.2 (m), 1.5~2.2 (m), 2.34 (6H, s), 3.08 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.8~4.2 (m), 4.5~5.1 (m), 7.25 (5H, s)
21	7-F	-COOMe	S	n.d.	n.d.

5

10

15

20

実施例	化合物	A	*	[α] D (MeOH)	¹ H-NMR(CDCl ₃ , δ)
22	7 - G	-COOMe	R	-48.7° (C=0.3285) (28°)	0.7~1.2 (m), 1.21 (3H, d, J=7.3Hz), 1.5~2.3 (m), 2.50 (6H, br. s), 3.02 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.8~4.3 (m), 4.5~5.0 (m), 7.0~7.4 (5H, m),
23	7 - H	-COOEt	S	-56.4° (C=0.3265) (27°)	0.7~1.1 (m), 1.21 (3H, t, J=7.3Hz) 2.70 (6H, br. s), 3.02 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.34 (3H, s), 4.15 (2H, q, J=7.3Hz), 4.5~4.9 (m), 7.24 (5H, s),
24	7 - I	-CH ₂ OH	S	-51.6° (C=0.2735) (27°)	0.6~1.2 (m), 1.13 (3H, d, J=7.0Hz), 1.5~2.3 (m), 2.44 (6H, br. s), 3.02 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.9~4.4 (m), 4.76 (1H, dd, J=8.8Hz, J=6.8Hz), 7.25 (5H, s)

実施例 2 5

化合物 7-J (化合物 7 において A=C00H, *=S) の製造

実施例 2 1 で得た化合物 7-F 38. 1 mg (50 マイクロモル) をメタノール 0. 5 ml に溶かし、1 N-水酸化ナトリウム 55 μ l (50 マイクロモル) を加え、室温で 3 時間攪拌する。ついで氷冷し、1 N-塩酸 55 μ l を加えたのち減圧乾固し、残渣のテトラヒドロフラン可溶部を n-ヘキサソ-ジクロルメタン-メタノール (2 : 7. 5 : 2. 5) を溶出液とするセファデックス LH-20 クロマトグラフィーで精製し、目的の化合物 7-J の粉末を得た。37. 4 mg (100%)。

10 $[\alpha]_D^{25} -33.4^\circ$ (c=0.3265, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 0.6~1.3 (m)、1.5~2.2 (m)、2.6~2.8 (6H, m)、
3.07(3H, s)、3.33 (3H, s)、3.38 (3H, s)、
3.6~4.2 (m)、4.5~4.9 (m)、7.21 (5H, s)

実施例 2 6

15 化合物 7-K (化合物 7 において A=C00H, *=R) の製造

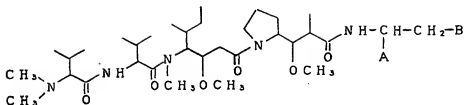
実施例 2 5 と全く同様にして化合物 7-G から化合物 7-K を得た。

$[\alpha]_D^{25} -63.4^\circ$ (c=0.330, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 0.7~1.4 (m)、1.5~2.3(m)、2.71 (6H, br. s)、
3.04(3H, s)、3.32 (3H, s)、3.37 (3H, s)、
20 4.6~5.0 (m)、7.22 (5H, s)

請求の範囲

1. 式



式中、A及びBは次の(a)又は(b)のいずれかを表わす、

(a) Aは水素原子を表わし、Bはハロゲン原子、ヒドロキシ基、
低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたフェ
ニル基又はヘテロアリアル基を表わす、

(b) Aは $-\text{CONH}-\text{R}^1$ 、 $-\text{CSNH}-\text{R}^1$ 、ヒドロキシメチル
基、低級アルコキシカルボニル基又はカルボキシ基を表わし、
ここで R^1 は低級アルキル基又はヘテロアリアル基を表わし、
Bはハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基もしくは
低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表わ
す、

で示されるペプチド誘導体又はその塩。

2. Aが水素原子を表わし、Bがハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級
アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたフェニル基又はヘテ
ロアリアル基を表わす請求の範囲第1項記載のペプチド誘導体又はその
塩。

3. Aが水素原子を表わし、Bがハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級
アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたフェニル基；チエニ
ル基；又はピリジル基を表わす請求の範囲第1項記載のペプチド誘導体

又はその塩。

4. Aが $-\text{CONH}-\text{R}^1$ 、 $-\text{CSNH}-\text{R}^1$ 、ヒドロキシメチル基、
低級アルコキシカルボニル基又はカルボキシ基を表わし、ここで R^1 は
低級アルキル基又はヘテロアリアル基を表わし、Bがハロゲン原子、ヒ
ドロキシ基、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されてい
てもよいフェニル基を表わす請求の範囲第1項記載のペプチド誘導体又
はその塩。

5. Aが $-\text{CONH}-\text{R}^1$ 、 $-\text{CSNH}-\text{R}^1$ 、ヒドロキシメチル基、
低級アルコキシカルボニル基又はカルボキシ基を表わし、ここで R^1 は
低級アルキル基、チアゾリル基又はチアジアゾリル基を表わし、Bが未
置換のフェニル基を表わす請求の範囲第1項記載のペプチド誘導体又は
その塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/01560

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ C07K5/027, A61K38/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁵ C07K5/02, C07K5/06, A61K37/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, A1, 93/03054 (Teikoku Hormone Mfg. Co., Ltd.), February 18, 1993 (18. 02. 93), Claim, line 6 to 10, page 9 & AU, A, 9224152 & EP, A1, 598129	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 1, 1994 (01. 11. 94)

Date of mailing of the international search report

November 29, 1994 (29. 11. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C07K5/027, A61K38/05		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C07K5/02, C07K5/06, A61K37/02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, A1, 93/03054 (帝国薬器製薬株式会社), 18. 2月. 1993 (18. 02. 93), 請求の範囲, 9頁6行-10行 & AU, A, 9224152 & EP, A1, 598129	1-3
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に発明を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「Z」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日
01. 11. 94		29. 11. 94
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 今村 玲英子 ㊞ 電話番号 03-3581-1101 内線 3444